



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 299 036**

(51) Int. Cl.:

C07C 51/38 (2006.01)

C07C 53/126 (2006.01)

C07C 55/02 (2006.01)

C07B 53/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **05748062 .6**

(86) Fecha de presentación : **12.05.2005**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1748975**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **07.02.2007**

(54) Título: **Proceso para la producción de ácidos 3-alkilcarboxílicos ópticamente activos, y sus productos intermedios.**

(30) Prioridad: **27.05.2004 DE 10 2004 025 901**

(73) Titular/es: **Wacker Chemie AG.
Hanns-Seidel-Platz 4
81737 München, DE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2008

(72) Inventor/es: **Sorger, Klas y
Stohrer, Jürgen**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2008

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción de ácidos 3-alquilcarboxílicos ópticamente activos, y sus productos intermedios.

5 La invención se refiere a un proceso para la producción de ácidos 3-alquilcarboxílicos ópticamente activos. Los ácidos 3-alquilcarboxílicos ópticamente activos son unidades fundamentales de síntesis importantes para la producción de agentes farmacéuticamente activos. Por ejemplo, el ácido (R)-3-metilheptanoico y el ácido (R)-3-metilhexanoico encuentran aplicación como constituyentes y/o unidades fundamentales de síntesis de agentes activos para la inmunorregulación.

10 Por el documento US 5245079 se conoce un proceso, en el cual se producen ácido (R)-3-metilheptanoico y (R)-3-etilheptanoico en una secuencia de síntesis de varias etapas que parte de trans-4-hexen-3-ol racémico y trans-4-hepten-3-ol. En este proceso tiene lugar en el primer paso de la síntesis una disociación del racemato (reacción de Sharpless). El rendimiento de este paso está limitado por una parte al 50% de la teoría, y por otra parte varios pasos de reacción del proceso exigen transformaciones a temperaturas inferiores a -60°C, lo cual hace el proceso particularmente antieconómico, en el caso de la aplicación en escala industrial.

15 En los documentos JP 03095138 y WO 9322269 se describen procesos de disociación de racematos para la producción de ácido (R)-3-metilheptanoico y ácido (S)-3-metilheptanoico por cristalización con ayuda de 1-feniletilamina y 1-fenilpropilamina como adyuvantes quirales. En ambos procesos, los ácidos carboxílicos ópticamente activos se obtienen sólo después de varias cristalizaciones o recristalizaciones sucesivas en un exceso enantiomérico suficiente mayor que 97% ee. Los bajos rendimientos hasta inferiores a 15% de la teoría y el alto consumo técnico del proceso no satisfacen los requisitos de un proceso rentable en escala industrial.

25 Por U. Berens, H.-D. Scharf, Synthesis, 1991, p. 832 se conoce la producción de ácido (S)-4-benciloxi-3-metilbutanoico. En este caso se activa (S)-1-benciloxipropan-2-ol por tosilación, se alquila el éster di-terc-butílico del ácido malónico con el tosiloato en dimetilformamida polar aprótica con inversión, se hidroliza el éster malónico alquilado y se descarboxila para dar ácido (S)-4-benciloxi-3-metilbutanoico. La transformación del toluenosulfonato secundario de cadena abierta de (S)-1-benciloxipropan-2-ol con la sal potásica del éster di-terc-butílico del ácido malónico en dimetilformamida transcurre sin embargo con racemización parcial y sólo 65% de rendimiento químico. El rendimiento global de todas las etapas asciende solamente a 45%.

30 Ninguno de los procesos conocidos por la técnica anterior proporciona ácidos 3-alquilcarboxílicos ópticamente activos con rendimientos químicos y ópticos simultáneamente altos en condiciones realizables y/o económicamente interesantes en gran escala.

Persistía por tanto el objetivo de proporcionar un proceso alternativo para la producción de ácidos 3-alquilcarboxílicos ópticamente activos.

40 El objetivo se ha resuelto por un proceso, que parte de una materia prima enantioméricamente pura de bajo coste y disponible en escala industrial, que en el transcurso de la síntesis sufre una inversión totalmente estereoselectiva sin racemización con rendimientos simultáneamente altos.

45 Objeto de la invención es un proceso enantioselectivo para la producción de ácidos 3-alquilcarboxílicos ópticamente activos (I) que comprende los pasos siguientes:

A) transformación de un alcohol secundario ópticamente activo (II) en un compuesto activado ópticamente activo (III) por incorporación de un grupo de partida

50 B) transformación del compuesto activado con un derivado de ácido malónico en un compuesto de ácido malónico alquilado ópticamente activo (IV), donde la transformación tiene lugar exclusivamente en presencia de uno o más disolventes seleccionados de la clase de los éteres o de los ésteres de ácidos carboxílicos, pudiendo realizarse opcionalmente una adición de uno o más disolventes polares apróticos o alcoholes como codisolvente, y ascendiendo esta adición como máximo al 30% del volumen total de disolvente añadido

55 C) opcionalmente, saponificación para dar el ácido (V) correspondiente y

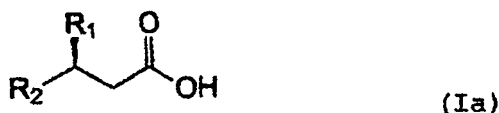
D) descarboxilación final del ácido (V) para dar el ácido 3-alquilcarboxílico ópticamente activo como producto.

60 Una característica esencial de la secuencia de síntesis correspondiente a la invención es el hecho de que la transformación en el paso B) se realiza por la elección de una clase apropiada de disolventes o mezclas de disolventes simultáneamente con inversión estereoselectiva prácticamente total y rendimientos muy altos.

65 El disolvente se selecciona en este caso exclusivamente de uno o varios disolventes seleccionados de la clase de los éteres o de los ésteres de ácidos carboxílicos. Opcionalmente puede realizarse una adición al o a los disolventes de la clase de los éteres o ésteres de ácidos carboxílicos de uno o más disolventes polares apróticos o alcoholes como codisolventes, donde la proporción de la adición del o de los disolventes polares apróticos o alcoholes no debe

sobrepasar 30% del volumen de disolvente total empleado, ligado a la reserva de que asociado a la reserva de que en el caso del codisolvente opcional añadido no se trata de la triamida del ácido hexametilfosfórico.

Particularmente es objeto de la invención un proceso para la producción de ácidos 3-alkilcarboxílicos ópticamente



donde R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan un resto hidrocarbonado $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o que contiene grupos cíclicos, opcionalmente sustituido con Q

y Q se selecciona del grupo que comprende halógeno, amino, ftalimido, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, arilo, aralkilo, alquilo, acilo, sililo, sililo, sililo, arilo o heteroarilo,

que comprende los pasos siguientes:

A) transformación de un compuesto de la fórmula general (IIa) o (IIb)



en compuestos activados de la fórmula general (IIIa) o (IIIb):

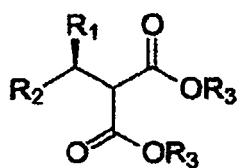


donde

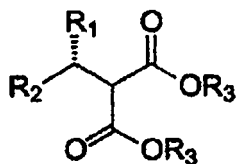
X se selecciona del grupo que comprende halógeno, OSO_2R , OSO_2OR u OCOR y

R representa un resto hidrocarbonado $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o que contiene grupos cíclicos,

B) reacción de los compuestos obtenidos según el paso A) de la fórmula general (IIIa) o (IIIb) con un derivado de ácido malónico con obtención de los compuestos de la fórmula general (IVa) o (IVb), donde la reacción se realiza exclusivamente en presencia de uno o más disolventes seleccionados de la clase de los éteres o de los ésteres de ácidos carboxílicos, pudiendo realizarse opcionalmente una adición de uno o más disolventes polares apróticos o alcoholes como disolvente, siendo esta adición como máximo 30% del volumen de disolvente total añadido y



(IVa)

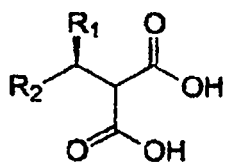


(IVb)

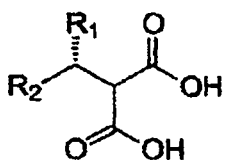
donde

R³ en la fórmula general (IVa) o (IVb) representa en cada caso, independientemente uno de otro, hidrógeno o un resto hidrocarbonado C₁-C₁₅ lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o que contiene grupos cíclicos, un resto trialquil C₁-C₂₀- o triaril C₁-C₂₀-silo,

C) opcionalmente, saponificación de los compuestos de la fórmula general (IVa) o (IVb) obtenidos según el paso B) con obtención de ácidos dicarboxílicos de la fórmula general (Va) o (Vb)



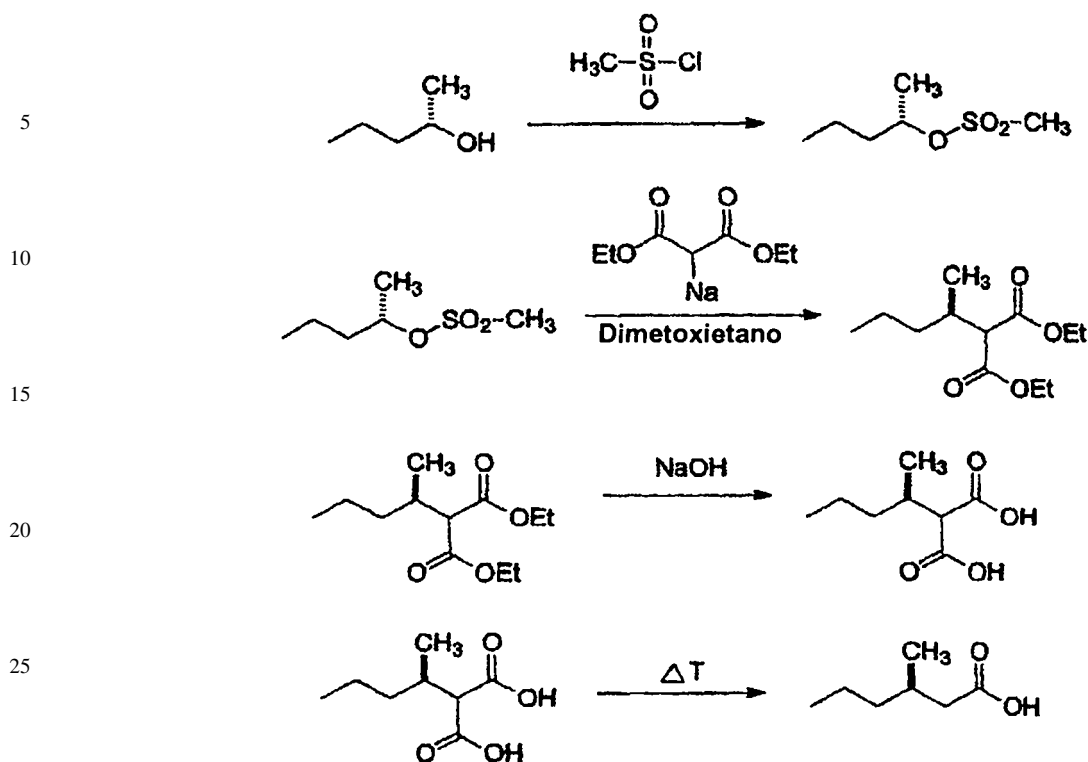
(Va)



(Vb)

D) y descarboxilación final del ácido dicarboxílico de la fórmula general (Va) o (Vb) obtenido según el paso C).

Así pues, es posible según el proceso correspondiente a la invención obtener particularmente ácido (R)-3-metilhexanoico partiendo de (S)-2-pentanol según el esquema de reacción siguiente:



Formas de realización posibles para los restos hidrocarbonados C_1 - C_{15} R^1 , R^2 y R^3 son restos alquilo C_1 - C_{15} , alquenoilo C_2 - C_{15} o alquiniilo C_2 - C_{15} lineales o ramificados, saturados o insaturados, cíclicos o que contienen grupos cíclicos.

Los restos hidrocarbonados C_1 - C_{15} para R^1 y R^2 pueden estar sustituidos además opcionalmente con Q, donde Q puede seleccionarse del grupo que comprende restos F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , OH, ftalimido, alcoxi C_1 - C_{10} , trialquilsililo C_1 - C_6 , trialquilsililo C_1 - C_6 , NH_2 , alquilamino C_1 - C_{10} , trialquil-sililamino C_1 - C_6 , trialquilsilil C_1 - C_6 -alquilamino C_1 - C_{10} , aralquilo, N-(aralquil)amino, N,N-(diaralquil)amino, arilo, aralquilo, alcarilo, aralquenoilo, alquenoilarilo, o heteroarilo, donde los últimos pueden estar sustituidos a su vez con restos seleccionados del grupo F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , restos alcoxi C_1 - C_{10} , restos alquilamino C_1 - C_{10} , o restos alquilo C_1 - C_{10} .

Restos particularmente preferidos para R^1 , R^2 y R^3 como también para R se seleccionan independientemente unos de otros del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, vinilo, bencilo, benciloximetilo, benciloxietilo, benciloxipropilo, N-(bencilamino)metilo, N-(bencilamino)-etilo, N,N-(dibencilamino)metilo, N,N-(dibencilamino)etilo, ftalimidometilo o ftalimidoetilo.

Sustituyentes Q particularmente preferidos son fluoro, cloro, bromo, nitro, ciano, hidroxilo, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-bencilo, N,N-dibencilo, ftalimido, N-acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-benciloxicarbonilamino, metoxi, etoxi, fenoxi, benciloxi, acetilo, propionilo, fenilo, naftilo, bencilo, furilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinolinilo, piridilo, piperazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, triazinilo, tienilo o tiofenilo, que de nuevo pueden estar sustituidos con restos seleccionados del grupo que comprende metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, vinilo, fenilo, furilo, piperidinilo, pirrolidinilo, quinolinilo, piridilo, piperazinilo, imidazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, triazinilo, tienilo, tiofenilo, flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, amino, hidroxilo, metoxi, etoxi, fenoxi, trimetilsililo, trietilsililo, acetilo, propionilo, amino, N,N-dimetilamino, N-bencilo, N-acetilamino, N-acetil-N-metilamino o N-benciloxicarbonilamino, así como acetilo, amino, N-metilamino, N,N-dimetilamino, N-bencilo, N-acetilamino, N-acetil-N-metilamino, N-benciloxicarbonil-amino, nitro, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, metoxi, etoxi, fenoxi, acetoxi, benciloxi, trimetilsililo, trimetilsililo, trietilsililo, flúor, cloro, bromo, yodo y cianofenilo o -naftilo.

Los alcoholes ópticamente activos (materias primas) particularmente los de la fórmula general (IIa) o (IIb), están disponibles comercialmente en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida y pueden obtenerse económicamente y en gran escala en forma enantioméricamente pura particularmente por reducción enantioselectiva de las cetonas proquirales respectivas en presencia de catalizadores enzimáticos (T.C. Rosen, T. Daussmann, J. Stohrer, Chem. Spec., 2004, abril, p. 39).

Los alcoholes producidos por reducción biocatalítica, particularmente los de la fórmula general (IIa) o (IIb), pueden contener como impureza la cetona proquiral correspondiente empleada para su producción. Se ha encontrado, sorprendentemente, que esta cetona no influye en absoluto negativamente en la producción de los compuestos activados por incorporación de un grupo de partida, particularmente en tales compuestos activados de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), especialmente en el caso de los ésteres de ácido sulfónico. Más bien, la cetona actúa como co-disolvente y no forma en ningún caso productos secundarios o impurezas indeseados. Después de realizada la transformación de los alcoholes en los compuestos activados, particularmente ésteres de ácido sulfónico en el paso A) pueden eliminarse las cetonas sin problema alguno por destilación, cristalización o extracción.

El empleo de alcoholes impurificados en pequeña proporción con cetona como materias primas sin purificación previa hace el proceso particularmente económico, por lo que en una forma de realización particularmente preferida del proceso correspondiente a la invención se emplean alcoholes impurificados con cetona, especialmente la cetona correspondiente al alcohol empleado. Se emplean especialmente alcoholes que se derivan como productos de proceso directos de un proceso de producción biocatalítico para alcoholes secundarios enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos, particularmente del proceso conocido por la técnica anterior citado anteriormente.

En el paso A) se transforman los alcoholes, particularmente los de la fórmula general (IIa) o (IIb) con obtención de la configuración en compuestos activados, particularmente los de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), por incorporación de un grupo de partida. Métodos para la activación de alcoholes como sustratos para la sustitución nucleófila son bien conocidos por los expertos.

En estos compuestos activados, particularmente los de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), el grupo de partida o X se selecciona por lo general del grupo que comprende halógeno, éster de ácido sulfónico OSO_2R , éster de ácido sulfúrico OSO_2OR y éster de ácido carboxílico OCOR . En el caso de los compuestos activados, particularmente los de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), se trata preferiblemente en cuanto al grupo de partida o en cuanto a X de halogenuros seleccionados de cloro, bromo o yodo o de ésteres de ácido sulfónico OSO_2R , donde R se selecciona en este caso preferiblemente de restos flúor, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ o arilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$, donde los últimos pueden estar sustituidos de nuevo opcionalmente con restos halógeno, nitro o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$. En el caso de los restos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ para R, R puede seleccionarse aquí de las formas de realización particularmente preferidas para R mencionadas anteriormente.

Grupos de partida particularmente preferidos en los compuestos o restos activados X son ésteres de ácido sulfónico OSO_2R , de los cuales se prefieren particularmente aquéllos en los que R representa metilo, trifluorometilo, fenilo o 4-metilfenilo, particularmente metilo o 4-metilfenilo.

La incorporación de un grupo de partida éster de ácido sulfónico o del resto X igual a OSO_2R en los alcoholes como materia prima con obtención de los compuestos activados, particularmente los de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), tiene lugar por regla general por transformación de los alcoholes con cloruros de ácido sulfónico, particularmente en presencia de una base como se conoce por ejemplo por R.W. Bates. T.R. Devi, Tetrahedron Lett., 1995, 36, p. 509.

Como cloruros de ácido sulfónico se utilizan preferiblemente cloruros del ácido metanosulfónico, cloruro del ácido trifluorometanosulfónico, cloruro del ácido bencenosulfónico y cloruro del ácido toluenosulfónico, particularmente cloruro del ácido metanosulfónico y cloruro del ácido toluenosulfónico.

Como bases encuentran utilización particularmente bases amínicas, de modo particularmente preferido trietilamina y piridina.

La reacción se lleva a cabo en disolventes inertes como por ejemplo cloruro de metileno, dietiléter, terc-butilmetiléter o tolueno.

La temperatura en el caso de la transformación de acuerdo con el paso A) es habitualmente -50 hasta $+50^\circ\text{C}$, particularmente -20 hasta $+30^\circ\text{C}$.

Ha dado buen resultado la transformación del alcohol de la fórmula general, particularmente los de la fórmula general (IIa) o (IIb), con el cloruro de ácido sulfúrico y opcionalmente la amina en la relación molar $1:(1 \text{ a } 2):(1 \text{ a } 4)$, particularmente $1:(1 \text{ a } 1,3):(1 \text{ a } 1,7)$.

Los compuestos activados producidos, particularmente los ésteres de ácido sulfónico se transforman inmediatamente después de su elaboración, particularmente por hidrólisis. Asimismo, es posible purificar éstos antes de la transformación ulterior en un paso adicional por destilación o cristalización.

En el paso B) se transforman los compuestos activados obtenidos según el paso A), particularmente los de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), con un derivado de ácido malónico para dar compuestos de ácido malónico alquilados, particularmente compuestos de este tipo de la fórmula general (IVa) o (IVb), con inversión totalmente estereoselectiva de la configuración.

Sorprendentemente, se ha encontrado que la producción de los compuestos alquilados de ácido malónico, particularmente los de la fórmula general (IVa) o (IVb) - contra la opinión prevaleciente en la técnica anterior - transcurre con inversión totalmente estereoselectiva de la configuración sin racemización en el centro estérico con rendi-

mientos ópticos muy altos, superiores a 99% y al mismo tiempo con rendimientos químicos muy elevados de hasta > 90%, cuando la alquilación se realiza en uno o más disolventes seleccionados de la clase de los éteres o ésteres de ácido carboxílico, pudiendo realizarse opcionalmente una adición de uno o más disolventes polares apróticos o alcoholes como codisolvente, ascendiendo esta adición como máximo al 30% del volumen de disolvente total añadido.

Preferiblemente, la proporción añadida de los disolventes polares apróticos como codisolventes referida a la suma de los volúmenes de los disolventes globalmente empleados es < 25%, en particular < 20%.

En una forma de realización particularmente preferida de la transformación en el paso B) la reacción se realiza exclusivamente en uno o más de los disolventes seleccionados de la clase de los éteres o ésteres de ácidos carboxílicos, sin que se añadan o estén presentes otros disolventes polares apróticos o alcoholes, particularmente en un solo disolvente individual seleccionado del grupo de los éteres.

Éteres en el sentido del paso B) correspondiente a la invención son en general aquellos compuestos que han incluido los expertos bajo este concepto, es decir compuestos que se caracterizan por un elemento estructural general R-O-R, donde R representa en este caso un resto orgánico cualquiera. Éteres en el sentido de esta invención son por consiguiente en particular dialquil-, di-aril-, alquilaril-éteres individuales o mixtos, éteres cíclicos, dialcoxicompuestos geminales (acetales), glicoléteres, poliéteres y/o etoxilatos.

Es sabido, que la sustitución de ésteres de ácido malónico transcurre sin racemización, cuando la alquilación del éster de ácido malónico se realiza en condiciones de reacción suaves, es decir a temperatura de reacción relativamente baja. En este caso son necesarios grupos de partida fuertemente activadores como por ejemplo trifluorometanosulfonato o nitrobenzenosulfonato. La utilización de trifluorometanosulfonato como grupo de partida para la alquilación de malonato a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura ambiente es conocida por ejemplo por el documento EP 684240. Para la aplicación industrial de este proceso es inconveniente el hecho de que los halogenuros o anhídridos de ácido sulfónico necesarios para la producción de los ésteres de ácido sulfónico activados son muy caros, lo que hace este proceso antieconómico para la aplicación industrial.

Para evitación de los grupos de partida caros fuertemente activadores como p.ej. trifluorometanosulfonato, se han propuesto procesos en los cuales se emplean los grupos de partida metanosulfonato o toluenosulfonato más baratos, pero menos activadores. Sin embargo, la reacción de sustitución debe realizarse debido al menor efecto activador de estos sulfonatos a temperatura de reacción más alta en disolventes activadores polares apróticos como p.ej. dimetilformamida, dimetilsulfóxido o triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPT). En estas condiciones de reacción, tiene lugar sin embargo una racemización considerable. Adicionalmente, los disolventes polares apróticos activadores favorecen reacciones secundarias, lo que conduce finalmente a rendimientos deficientes y purezas inferiores de los productos obtenidos.

Así se conoce por T. Sato, J. Otera, J. Org. Chem., 1995, 60, p. 2627, que la sustitución de metanosulfonatos secundarios de cadena abierta por la sal de sodio de malonato de dietilo en dimetilformamida polar aprótica como disolvente transcurre con racemización considerable. Para evitación de la racemización ha sido propuesto por Sato *et al* un proceso en el cual se realiza la transformación de metanosulfonato con dietiléteres de ácido malónico en dimetilformamida en condiciones neutras, no básicas en presencia de fluoruro de cesio. Sin embargo, en el caso del metanosulfonato de (S)-2-octanol como materia prima se alcanzan con este proceso rendimientos de sólo 53 a 60%. Por esta razón y por el hecho de que debe emplearse un reactivo adyuvante caro en forma de fluoruro de cesio, este proceso es asimismo poco apropiado para la aplicación industrial.

Por U. Berens, H.-D. Scharf, Synthesis, 1991, p. 832 se sabe además que la transformación del toluenosulfonato secundario de cadena abierta de (S)-1-benciloxipropan-2-ol con la sal potásica del di-terc-butiléster de ácido malónico en dimetilformamida transcurre con racemización parcial en un rendimiento óptico de 97% y sólo 65% de rendimiento químico. En el caso del éster dietílico de ácido malónico se alcanzó en un procedimiento análogo hasta ahora solamente un rendimiento químico de 44%. Con el dimetiléster de ácido malónico se obtuvieron predominantemente productos de condensación de ésteres polímeros.

Por M. Larcheveque, Y. Petit, Synthesis, 1991, p. 162 se sabe adicionalmente que la alquilación de malonato de di-terc-butilo con ésteres de ácido toluenosulfónico o de ácido nitrobenzenosulfónico de α -hidroxiésteres en la mezcla de disolventes tetrahydrofurano y triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPT) a la temperatura ambiente después de 48 horas con inversión estereoespecífica transcurre con 80% de rendimiento. A fin de obtener en estas condiciones suaves una reactividad satisfactoria, es necesario trabajar en presencia del disolvente polar aprótico HMPT, fuertemente activador. Sin embargo, en este caso se alcanzaban únicamente rendimientos químicos moderados, de 61 a 80%. No obstante, para la aplicación industrial de este proceso, los largos tiempos de reacción, las propiedades tóxicas de HMPT y los rendimientos comparativamente bajos de sólo 60 a 80% deben considerarse como inconvenientes muy importantes. Por tanto, incluso este proceso es poco apropiado para aplicación industrial.

El proceso correspondiente a la invención se caracteriza particularmente porque se renuncia a la adición de la problemática HMPT como codisolvente.

Por J. Uenishi, M. Hamada, Chem. Pharm. Bull., 50, 2002, p. 697 se sabe adicionalmente, que 1-(2-piridinil)etil-metanosulfonato con ésteres de ácido malónico en una mezcla de 6 partes de tetrahidrofurano y 4 partes del disolvente polar aprótico activador dimetilsulfóxido se sustituye con inversión. El rendimiento de la transformación alcanzaba sin embargo sólo 75 a 82%.

Por J. M. Brown, J.E. MacIntyre, J. Chem. Soc., Perkin Trans II, 1985, p. 961 se conoce adicionalmente la alquilación de la sal de sodio de malonato de dimetilo con (S)-ácido toluenosulfónico-(1-metilpropil)éster en metanol como disolvente. El rendimiento óptico no fue determinado por Brown *et al.* Sin embargo, la alquilación de malonato en el disolvente prótico polar metanol así como en etanol e isopropanol transcurre con racemización parcial (véase el Ejemplo Comparativo 2).

Por el contrario, si la transformación de los compuestos activados, particularmente aquéllos que contienen un grupo de partida éster de ácido sulfónico, en particular los de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), con $X = \text{OSO}_2\text{R}$, donde R representa particularmente metilo, fenilo o 4-metilfenilo, con derivados de ácido malónico de acuerdo con el paso B) en uno o más disolventes de la clase de los éteres o ésteres de ácidos carboxílicos en presencia de disolventes polares apróticos o alcoholes, donde la proporción del o de los disolventes polares apróticos añadidos o alcoholes no sobrepasa una proporción de 30% referida a la suma de los volúmenes de los disolventes empleados globalmente, la producción de los compuestos de ácido malónico alquilados, particularmente los de la fórmula general (IVa) o (IVb), transcurre, incluso a temperatura más alta que 85°C de modo sorprendente con inversión totalmente estereoselectiva de la configuración y sin racemización con rendimientos ópticos superiores a 99% y de modo también sorprendente al mismo tiempo con rendimientos químicos muy altos, de hasta > 90% de la teoría, con conversión prácticamente total. Además, la alquilación estereoespecífica de los compuestos de ácido malónico se realiza sorprendentemente sin formación importante de subproductos con pureza muy alta de los productos obtenidos.

Por ejemplo, la transformación de acuerdo con la invención del (1-metilpentil)éster del ácido (S)-metanosulfónico enantioméricamente puro de ee > 99,9% con la sal de sodio del éster dietílico del ácido malónico transcurre con formación de éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico en 1,2-dimetoxietano de modo totalmente estereoespecífico sin racemización con ee > 99,9% y al mismo tiempo rendimiento químico muy alto de 98% en un tiempo de reacción de exclusivamente 5 h con rendimiento espacio-temporal muy elevado.

Con los procesos conocidos por la técnica anterior, la transformación transcurre, en cambio, con un grado considerable de racemización y rendimientos químicos claramente inferiores, de sólo 44 a 82%.

Concretamente, si se conduce la transformación mencionada en dimetilformamida como disolvente en las condiciones descritas por U. Berens, H.-D Scharf, Synthesis, 1991, p.832, se obtiene entonces el éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico no sólo con rendimiento químico reducido de < 40% y un contenido considerable de impurezas, sino debido a la racemización parcial con un exceso enantiomérico claramente reducido de sólo 96,3% ee (véase el Ejemplo Comparativo 1). Incluso en los disolventes metanol, etanol o isopropanol tiene lugar en condiciones idénticas por lo demás racemización parcial (véase el Ejemplo Comparativo 2).

Esto es tanto más sorprendente, cuanto que - contra la opinión predominante en la técnica anterior - incluso sin adición de disolventes polares apróticos activadores o grupos activadores de partida, a pesar de las temperaturas de reacción elevadas de hasta más de 80°C, tiene lugar la inversión completa en el centro estérico sin racemización. Al mismo tiempo los productos de reacción se obtienen con rendimientos químicos elevados y en condiciones de alta pureza con tiempos de reacción breves de modo muy económico. Es particularmente sorprendente, que la alquilación estereoespecífica en disolventes de la clase de los éteres o ésteres de ácidos carboxílicos incluso en presencia de disolventes polares apróticos o alcoholes, donde la proporción del o de los disolventes polares apróticos añadidos no sobrepasa una proporción de 30% referida a la suma de los volúmenes de los disolventes empleados en total incluso a temperaturas de hasta 80°C, transcurre con rendimientos muy altos en comparación con la técnica anterior hasta típicamente > 90% y simultáneamente purezas muy elevadas de los productos formados.

La transformación según el paso B) puede realizarse generalmente en condiciones ácidas, neutras o básicas, preferiblemente en condiciones básicas.

El derivado de ácido malónico se selecciona del grupo que comprende ácido malónico, monoésteres de ácido malónico, diésteres de ácido malónico, preferiblemente dialquilésteres y -bis(trialquilsililésteres) de ácido malónico, particularmente con utilización de dimetil- y -dietilésteres de ácido malónico. El derivado de ácido malónico puede emplearse en forma de una sal desprotonizada al menos en posición 2 o transformarse en presencia de una base.

Preferiblemente se emplean como derivado de ácido malónico sales alcalinas de los dialquilésteres y -bis(trialquilsililésteres) del ácido malónico, particularmente la sal de sodio o de potasio de dimetil- y -dietil-ésteres de ácido malónico. Es también posible emplear la sal alcalina o sal alcalinotérrea del ácido malónico o de un semiéster. Pueden emplearse también sales mixtas del ácido malónico o de un semiéster.

Las sales alcalinas de los ésteres de ácido malónico se producen según procesos conocidos por los expertos. Particularmente se producen la sal de sodio o de potasio de dietil- o dimetilésteres de ácido malónico, cargando inicialmente una base de sodio o potasio en un disolvente y añadiendo a ella por dosificación el éster de ácido malónico, disuelto opcionalmente en un disolvente. Es también posible añadir la base de sodio o potasio, opcionalmente disuelta en un

disolvente al éster de ácido malónico, opcionalmente disuelto en un disolvente. Como base de sodio o potasio pueden encontrar aplicación en general hidróxido, alcóxido o hidruro de sodio o potasio, particularmente alcóxido e hidruro de sodio o potasio, y de modo particularmente preferido el alcóxido. Como alcóxido de sodio o potasio encuentran aplicación preferiblemente metilato, etilato, isopropilato o terc-butanolato de sodio o potasio.

Como disolvente para la producción de las sales de los derivados de ácido malónico son particularmente apropiados alcoholes y éteres. En una forma de realización preferida del proceso correspondiente a la invención las sales se producen asimismo en el disolvente de la clase de los éteres seleccionado para la transformación según el paso B). La transformación tiene lugar a temperaturas comprendidas entre -50 y 150°C, particularmente entre 10 y 80°C.

Opcionalmente, el agua o alcohol formado(a) se separa de la mezcla de reacción por destilación. Es posible también, separar el disolvente de reacción después de la producción de la sal de ácido malónico por destilación y reemplazarlo por otro disolvente, preferiblemente en la clase de los éteres.

Para la producción de la sal del dialquiléster de ácido malónico ha dado buen resultado transformar el dialquiléster de ácido malónico con la base, particularmente con la base de sodio o de potasio, en la relación molar (0,7 a 2):1. Se prefiere una reacción molar de (1 a 1,3):1.

Después de realizada la producción de la sal alcalina básica de ácido malónico se realiza la transformación con el compuesto activado, particularmente tal que contiene grupos de partida éster de ácido sulfónico o compuestos de la fórmula general (IIIa) o (IIIb), donde X representa OSO_2R , por puesta en contacto de los componentes, opcionalmente disueltos en un disolvente. Para ello el compuesto activado se añade a la sal malonato o la sal malonato al compuesto activado, opcionalmente disuelto en todos los casos en un disolvente.

Como disolvente para la producción estereoespecífica de los compuestos alquilados de ácido malónico, particularmente los de la fórmula general (IVa) o (IVb), que transcurre con inversión total en el centro estérico, se emplean disolventes correspondientes a la invención de la clase de los éteres o ésteres de ácido carboxílico, opcionalmente con adición de un disolvente polar aprótico o alcohol de hasta 30% referido a la suma de los volúmenes de los disolventes empleados en total.

Particularmente se seleccionan para la reacción con el derivado de ácido malónico de acuerdo con el paso B) disolventes seleccionados del grupo que comprende éteres cíclicos, particularmente tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, 2,5-dimetiltetrahydrofurano, 2,5-dimetoxi-tetrahydrofurano o 1,4-dioxano; di- y oligoéteres de cadena abierta que tienen al menos un puente etileno (compuestos tipo glima), particularmente dimetoxietano, dietoxietano, dietilenglicol-dimetiléter, dietilenglicol-dietiléter, dietilenglicol-dipropiléter, dietilenglicol-dibutiléter, trietilenglicol-dimetiléter, trietilenglicol-dietiléter o trietilenglicol-dibutiléter.

Para la reacción con el derivado de ácido malónico de acuerdo con el paso B) se prefieren también disolventes de la clase de los ésteres de ácido carboxílico seleccionados de grupo que comprende metil-, etil-, propil-, isopropil-, butil-, isobutil-, terc.butil-, pentil-, hexil- y bencilésteres de ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, y ácido valérico, en particular metil-, etil-, propil-, isopropil-, y butil-ésteres de los ácidos acético, propiónico y butírico; son particularmente preferidos en este caso etil-, propil-, isopropil- y/o butil-ésteres de ácido acético.

La reacción puede llevarse a cabo en presencia de hasta 30 partes en volumen referidas a la suma de los volúmenes de los disolventes empleados en total de un disolvente polar aprótico o alcohol como codisolvente.

Como disolventes polares apróticos son apropiados en principio todos los disolventes de este tipo conocidos por los expertos. Los disolventes polares apróticos se caracterizan por un alto poder de solvatación para cationes y/o aniones, constantes dieléctricas ϵ de 20 hasta > 100 y momentos dipolares μ entre 2,5 y 6 unidades Debye. Como disolventes polares apróticos se utilizan particularmente nitrilos, amidas de ácido carboxílico, derivados de urea y sulfóxidos, preferiblemente acetónitrilo, propionitrilo, butironitrilo, formamida, N-metilformamida, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida, di-etilacetamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y dimetilsulfóxido.

En el proceso correspondiente a la invención no se realiza explícitamente adición alguna de triamida del ácido hexametilfosfórico (HMPT) como codisolvente polar aprótico.

Además de disolventes polares apróticos son apropiados también como codisolventes alcoholes, particularmente metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terc-butanol, pentanol, alcohol amílico, prefiriéndose particularmente metanol, etanol e isopropanol.

Además de disolventes polares apróticos y alcoholes son apropiados también en principio como codisolventes aminas tales como p.ej. trietilamina, N,N,N',N'-tetrametiletildiamina, piridina, dimetilnilina, cetonas como p.ej. acetona, metiletilcetona, e hidrocarburos halogenados como p.ej. dicloroetano, tricloroetano, dicloropropano, tricloropropano, tetraclorometano o sus mezclas.

Pueden emplearse también mezclas de dos o más de los disolventes mencionados anteriormente.

ES 2 299 036 T3

Disolventes particularmente preferidos de la clase de los éteres se seleccionan del grupo que comprende tetrahydrofurano, 2-metiltetrahydrofurano, 2,5-dimetil-tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, dietoxietano, dietilenglicol-dimetiléter, dietilenglicol-dietiléter o trietilenglicol-dimetiléter. Son particularmente preferidos 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dietoxietano o dietilenglicol-dimetiléter.

Disolventes particularmente preferidos de la clase de los ésteres de ácido carboxílico se seleccionan del grupo que comprende los metil-, etil-, propil-, isopropil- o butil-ésteres de los ácidos acético, propiónico o butírico. Son particularmente preferidos los acetatos de etilo, propilo, isopropilo y/o butilo.

Codisolventes polares apróticos particularmente preferidos son acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, formamida, dimetilformamida, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido.

En una forma de realización particularmente preferida, la proporción de los codisolventes añadidos es menor que 20% referida a la suma de los volúmenes de los disolventes empleados en total, renunciándose por completo particularmente a la adición de un disolvente polar aprótico o de un alcohol como codisolvente.

En una forma de realización particularmente preferida del proceso correspondiente a la invención, el paso B) se lleva a cabo exclusivamente en éteres, particularmente en un sólo éter o exclusivamente en ésteres de ácido carboxílico, particularmente en un sólo éster de ácido carboxílico, seleccionándose los éteres y ésteres de ácido carboxílico en todos los casos de las formas de realización preferidas mencionados anteriormente para estas clases de disolvente.

La reacción según el paso B) tiene lugar a temperaturas comprendidas entre 10 y 200°C, particularmente entre 40 y 140°C, y de modo especialmente preferido entre 60 y 100°C.

La reacción puede realizarse también en presencia de un catalizador de transferencia de fase.

Ha dado buen resultado hacer reaccionar el derivado de ácido malónico con el compuesto activado, particularmente los de la clase de los ésteres de ácido sulfónico en la relación molar (0,7 a 2):1. Se prefiere una relación molar de (1,0 a 1,3):1.

Una vez terminada la reacción es posible separar y recuperar en primer lugar una parte del disolvente por destilación, opcionalmente a presión reducida. Una vez terminada la reacción se realiza el tratamiento de la mezcla de reacción, preferiblemente por hidrólisis acuosa en medio ácido o básico, opcionalmente en presencia de un disolvente adicional. El producto obtenido, particularmente uno de la fórmula general (IVa) o (IVb) puede purificarse opcionalmente en un paso adicional por destilación, extracción o cromatografía.

En una forma de realización preferida del proceso correspondiente a la invención, el producto bruto, que se obtiene ya en forma muy pura debido a la alta conversión alcanzable, se transforma directamente sin purificación adicional.

En el paso C) se saponifican los compuestos de ácido malónico alquilados obtenidos en el paso B), particularmente los de la fórmula general (IVa) o (IVb) con formación de los compuestos de los ácidos correspondientes, particularmente los de la fórmula general (Va) o (Vb), con mantenimiento total de la configuración óptica.

Si se emplea como componente de ácido malónico el ácido malónico propiamente dicho, una sal de ácido malónico o un sililéster de ácido malónico, como por ejemplo bis(trimetilsililéster) de ácido malónico, se realiza entonces por tratamiento acuoso de modo opcional directamente en el paso B) la hidrólisis para dar los ácidos correspondientes. En estos casos no es necesaria una saponificación separada en el paso C).

Si se emplea como componente de ácido malónico un éster de ácido malónico, un monoéster de ácido malónico o una sal de estos compuestos, se realiza entonces la saponificación del éster en el paso C).

La saponificación de los compuestos alquilados de ácido malónico, particularmente ésteres de ácido malónico de la fórmula general (IVa) o (IVb), una vez más particularmente de los dimetil- y dietilésteres de ácido malónico, se realiza en condiciones acuosas, neutras, ácidas o básicas, preferiblemente en condiciones básicas según métodos conocidos por los expertos.

Para la hidrólisis en condiciones básicas, se hacen reaccionar los compuestos de ácido malónico alquilados obtenidos según el paso B), opcionalmente en presencia de disolvente, con una base acuosa. Como bases son adecuadas en este caso todas las bases apropiadas bien conocidas por los expertos, particularmente hidróxido, óxido y alcoholato alcalino y alcalinotérreo, preferiblemente hidróxido de sodio y de potasio.

La saponificación se realiza a temperaturas entre 0 y 150°C, preferiblemente 40 y 100°C.

La reacción puede realizarse en una sola fase, opcionalmente en presencia de disolvente, particularmente alcohol, preferiblemente metanol y etanol, o en dos fases, opcionalmente en presencia de disolvente.

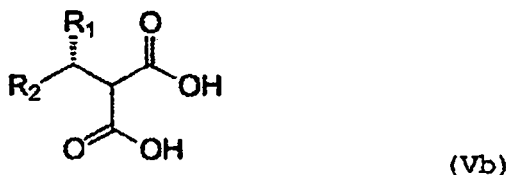
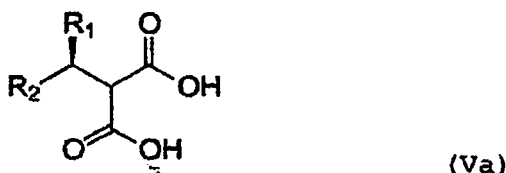
La saponificación se realiza preferiblemente en presencia de metanol y etanol y directamente por medio de una base acuosa sin adición de disolvente adicional. Si no se emplea disolvente adicional alguno y la saponificación se realiza

en un medio acuoso alcalino, la reacción se desarrolla entonces de modo particularmente económico con obtención de altos rendimientos espacio-temporales.

Después de completada la saponificación, se realiza el acabado y aislamiento de los productos de los ácidos correspondientes, particularmente los de la fórmula general (Va) o (Vb).

El acabado se realiza preferiblemente por adición de un ácido y extracción con disolvente orgánico. No obstante, se puede operar también según otros procesos conocidos por los expertos.

Un objeto adicional de la invención son los compuestos de la fórmula general (Va) o (Vb)



donde

R^1 y R^2 tienen los significados mencionados anteriormente, y se seleccionan en particular de las formas de realización preferidas mencionadas anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general (Va) o (Vb) pueden obtenerse como productos intermedios por el proceso correspondiente a la invención en forma enantioméricamente pura o enantioméricamente enriquecida.

Los compuestos de fórmula general (Va) o (Vb) representan productos intermedios de síntesis valiosos del proceso correspondiente a la invención, dado que los mismos pueden purificarse de modo particularmente satisfactorio en un paso adicional opcional y con ello se hace posible un aumento del rendimiento químico y óptico (aumento del exceso enantiomérico) de los productos deseados.

Así pues, un objeto adicional de la invención es un proceso para el enriquecimiento enantiomérico de compuestos de las fórmulas generales (Va) o (Vb) por cristalización o recristalización.

Los compuestos de la fórmula general (Va) o (Vb) son generalmente productos sólidos, que pueden purificarse simplemente por cristalización o recristalización, pudiendo mejorarse particularmente la pureza óptica. Así, por ejemplo en el caso de alcoholes de la fórmula general (IIa) o (IIb) (materias primas), que solamente pueden obtenerse con una pureza óptica comparativamente pequeña $< 95\%$ ee, se hace posible mejorar selectivamente el exceso enantiomérico y la pureza química en un paso adicional opcional después del paso C) por cristalización. Por consiguiente pueden transformarse con éxito asimismo según el proceso correspondiente a la invención materias primas comparativamente económicas - porque están accesibles sólo con pequeña pureza óptica - sin enriquecimiento enantiomérico adicional y costoso previo.

Así se ha encontrado sorprendentemente por ejemplo que el ácido [(R)-1-metilbutil] malónico y el ácido [(R)-1-metilpentil]malónico pueden enriquecerse en un solo paso por recristalización en hexano como disolvente con alto rendimiento químico de $> 90\%$ desde ee 95% hasta ee $> 99\%$.

Por J. Cason, R.A. Coad, J. Am. Chem. Soc., 1950, 72, p. 4695 se sabe que la producción de ácido [(S)-1-metilbutil]malónico a partir de (R)-2-pentanol por activación en forma de (R)-2-bromopentano, alquilación de malonato de dietilo con (R)-2-bromopentano en etanol e hidrólisis del diéster para dar el ácido [(S)-1-metilbutil]malónico transcurre con 10 a 15% de racemización. Debido a la pureza óptica demasiado pobre del ácido [(S)-1-metilbutil]-malónico, de 90% ee en el mejor de los casos, no ha podido realizarse un enriquecimiento enantiomérico por cristalización, dado que preferiblemente cristalizaba el racemato. Según el proceso correspondiente a la invención es ahora posible por primera vez producir el ácido [(R)-1-metilbutil]malónico enantioméricamente puro a partir de (S)-2-pentanol enantioméricamente puro sin racemización. Es asimismo posible enriquecer por primera vez el ácido [(R)-1-metilbutil]malónico por cristalización desde ee 95% hasta ee $> 99\%$ (análogamente al Ejemplo 8). Debido al alto exceso enantiomérico alcanzable, superior a 95% ee, el enriquecimiento por cristalización se consigue de modo técnicamente

sencillo y con rendimiento muy alto. El ácido [(R)-1-metilbutil]malónico enantioméricamente puro es un producto intermedio orgánico valioso.

Un objeto adicional de la invención es por tanto el ácido [(R)-1-metilbutil]malónico, que puede obtenerse como producto intermedio por el proceso correspondiente a la invención.

El enriquecimiento enantiomérico sencillo en la etapa de los ácidos dicarboxílicos de la fórmula general (Va) o (Vb) hace que el proceso correspondiente a la invención sea por esta razón particularmente interesante y rentable en escala industrial.

En el paso D) se realiza finalmente, con mantenimiento de la configuración, la descarboxilación de los ácidos dicarboxílicos obtenidos según el paso C), particularmente los de la fórmula general (Va) o (Vb), para dar los productos deseados del proceso (ácidos 3-alquilcarboxílicos), especialmente los de la fórmula general (Ia) o (Ib).

En algunos casos puede ya en el paso C), particularmente por tratamiento ácido o temperaturas elevadas, verificarse total o parcialmente la descarboxilación con formación de los ácidos 3-alquilcarboxílicos, particularmente los de la fórmula general (Ia) o (Ib). En estos casos se suprime el paso D), que se realiza de lo contrario por separado.

La descarboxilación se realiza en condiciones conocidas por los expertos. La descarboxilación puede realizarse en condiciones neutras, ácidas o básicas, preferiblemente en condiciones neutras y ácidas.

La descarboxilación se realiza de modo particularmente preferido en forma de una descarboxilación térmica a temperaturas entre 40 y 250°C, preferiblemente entre 80 y 180°C. Para la descarboxilación térmica, el ácido dicarboxílico, se calienta hasta transformación completa opcionalmente en presencia de un disolvente. Si la descarboxilación se lleva a cabo en presencia de un disolvente, puede entonces el disolvente limita ventajosamente el campo superior de temperatura debido a su punto de ebullición. Disolventes apropiados para la descarboxilación térmica se seleccionan particularmente de tolueno, xileno o mesitileno.

Una vez realizada la transformación, el disolvente puede separarse opcionalmente por destilación y el producto puede aislarse y purificarse opcionalmente por destilación, cristalización o cromatografía.

Asimismo, es posible separar por extracción con un disolvente orgánico en medio básico las impurezas orgánicas eventualmente presentes de los ácidos 3-alquilcarboxílicos, particularmente los de la fórmula general (Ia) o (Ib) o sus sales correspondientes.

En el caso de productos cristalinos del proceso, particularmente los de la fórmula general (Ia) o (Ib), es posible también aumentar adicionalmente el exceso enantiomérico por cristalización o recristalización.

El intervalo de presión de todos los pasos parciales del proceso correspondiente a la invención no es crítico y puede variar dentro de límites amplios. La presión es habitualmente 0,01 a 20 bar, llevándose a cabo preferiblemente los pasos del proceso a la presión normal (presión atmosférica).

La reacción se lleva a cabo preferiblemente bajo inertización con un gas de protección, particularmente nitrógeno o argón.

La reacción puede llevarse a cabo continua o discontinuamente, preferiblemente de modo discontinuo.

Las ventajas del problema correspondiente a la invención radican particularmente en que el proceso hace posible la síntesis de los ácidos 3-alquilcarboxílicos ópticamente activos a partir de alcoholes enantioméricamente puros disponibles favorablemente en escala industrial, que se someten en el transcurso de la reacción a una inversión totalmente estereoselectiva con rendimientos químicos y ópticos simultáneamente altos, sin que en el transcurso de la síntesis se produzca la pérdida conocida en la técnica anterior de la información estereoquímica del centro quiral por racemización o racemización parcial.

Una ventaja particular del proceso correspondiente a la invención es que por el paso de la sustitución estereoespecífica del alcohol activado con ésteres de ácido malónico se alcanzan rendimientos muy altos, superiores a 90%, con purezas químicas simultáneamente muy elevadas. El proceso hace posible la obtención de los productos deseados con rendimientos espacio-temporales muy altos, lo que hace muy atractivo el proceso para la aplicación industrial.

El proceso proporciona por tanto una posibilidad de acceso alternativa a los ácidos 3-alquilcarboxílicos.

Dado que la producción de los ácidos 3-alquil-carboxílicos ópticamente activos transcurre con empleo de materias primas y reactivos disponibles en escala industrial con rendimientos químicos y ópticos muy altos, el proceso se desarrolla, en contraposición a los procesos conocidos por la técnica anterior, de modo particularmente económico y es particularmente apropiado para el empleo en escala industrial.

La realización del proceso se desarrolla globalmente de modo técnicamente sencillo y muy eficiente. En contraposición a los procesos conocidos no es necesario tampoco ningún paso de proceso particularmente costoso, como por

ejemplo una reacción a baja temperatura, o el empleo de adyuvantes particularmente caros, como por ejemplo butil-litio o fluoruro de cesio.

Además, el proceso hace posible ventajosamente en la etapa de los ácidos dicarboxílicos, particularmente los de la fórmula general (Va) o (Vb), un enriquecimiento técnicamente simple y muy eficiente del exceso enantiomérico por cristalización. Como consecuencia pueden encontrar aplicación también ventajosamente como materias primas alcoholes secundarios accesibles favorablemente con menor pureza óptica. Esto hace particularmente económico el proceso.

Todos los símbolos precedentes de las fórmulas anteriores tienen sus significados independientemente unos de otros en todos los casos.

En los ejemplos que siguen, a no ser que se indique otra cosa, todas los datos de cantidades y porcentajes se refieren al peso, todas las presiones son 0,10 MPa (absolutos) y todas las temperaturas son 20°C. Los ejemplos sirven para la ilustración adicional del proceso correspondiente a la invención y no deben considerarse en modo alguno como limitación.

Ejemplo 1

20 Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico

1a: Producción de (1-metilpentil)éster del ácido (S)-metanosulfónico

Se cargaron inicialmente a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas con termómetro interno, embudo de goteo y agitador bajo nitrógeno como gas de protección 54,9 g de (S)-2-hexanol (ee > 99%, 0,537 mol) y 70,7 g de trietilamina (0,7 mol) en 550 ml de cloruro de metileno. Se añadieron a la mezcla a 0°C 80 g de cloruro del ácido metanosulfónico (0,7 mol) en el transcurso de 30 min, como consecuencia de lo cual se formó un precipitado. A continuación, la mezcla se agitó durante 60 min a 0°C, se hidrolizó con 300 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó la mezcla 15 min. Después de la separación de las fases, se lavó con 300 ml de agua y la fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente, se obtuvo (1-metilpentil)éster del ácido (S)-metanosulfónico con un rendimiento de 96,6 g (99% de la teoría) y una pureza química de 98% (GC).

1b: Producción de éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico

Se cargaron inicialmente a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas provisto de termómetro interno, embudo de goteo y agitador bajo nitrógeno como gas de protección 14,7 g de hidruro de sodio (de 95%, 0,583 mol) en 400 ml de 1,2-dimetoxietano seco. A continuación se añadieron a 25 hasta 30°C con desprendimiento de hidrógeno 97,5 g de malonato de dietilo (0,609 mol). Se agitó la mezcla clara durante 30 min a 25°C y se añadieron 93 g de (1-metilpentil)-éster del ácido (S)-metanosulfónico (0,516 mol) sin diluir. La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante 5 h. Después de enfriamiento a 25°C, la suspensión se trató con 600 ml de éter y 500 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 250 ml de agua y se secó luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente, se obtuvo el éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico con un rendimiento de 123 g (98% de la teoría) y una pureza química de 96% (GC).

45 1c: Producción de ácido [(R)-1-metilpentil]malónico

Se disolvieron a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas provisto de termómetro interno, embudo de goteo y agitador 81 g de hidróxido de sodio (2 mol) en 360 ml de agua y 160 ml de metanol. Se añadieron luego 124 g de éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]-malónico (0,51 mol). Se calentó la mezcla a 70°C y se agitó durante 3,5 h a esta temperatura, con lo que se formó un sólido. Después de enfriamiento a 85°C, la suspensión se trató con 250 ml de éter y, bajo enfriamiento, con 400 ml de solución de ácido clorhídrico al 20% en peso. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 100 ml de agua y se secaron luego sobre sulfato de sodio. Después de separar el disolvente por destilación se obtuvo el ácido [(R)-1-metilpentil]malónico con un rendimiento de 85 g (89% de la teoría) (p.f.: 123°C).

55 1d: Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico

Se disolvieron a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas con termómetro interno, refrigerante y agitador 60 g de ácido [(R)-1-metilpentil]malónico (0,318 mol) en 120 ml de xileno. La mezcla se calentó durante 5 h a 125°C. Después de enfriamiento a 25°C se trató con 200 ml de solución 2 N de hidróxido de sodio. Después de separación de las fases, la fase acuosa se trató con 200 ml de éter y, bajo enfriamiento, con 180 ml de ácido clorhídrico al 15% en peso. Después de separación de las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de éter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con 50 ml de agua y se secaron luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente, se destiló ácido (R)-3-metilheptanoico y se obtuvo con un rendimiento de 35,5 g (77% de la teoría) con ee > 99% y > 99% de pureza química (p.eb.: 67-68°C a 0,45 mbar).

La secuencia de síntesis total 1 a hasta 1 d transcurre sin racemización.

ES 2 299 036 T3

Ejemplo 2

Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico

5 Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvo ácido (R)-3-metilheptanoico con un rendimiento de 65% de la teoría después de la totalidad de las cuatro etapas a partir de (S)-2-hexanol (ee > 99%), que contenía 20% molar de 2-hexanona como cetona proquiral correspondiente (materia prima para la reducción biocatalítica). La 2-hexanona pudo separarse sin problema alguno en la etapa del éster 1-metilpentílico del ácido (S)-metanosulfónico por destilación.

10 Ejemplo 3

Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico

15 Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvo ácido (R)-3-metilheptanoico con un rendimiento de 67 y 69% de la teoría después de la totalidad de las cuatro etapas, cuando se llevó a cabo la producción del éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico en dietilenglicol-dimetiléter y 1,2-dietoxietano como disolvente.

Ejemplo 4

20 *Producción de ácido (R)-3-metilhexanoico*

4a: Producción del éster 1-metilbútilico del ácido (S)-metanosulfónico

25 Análogamente al Ejemplo 1 a, se obtuvo por utilización de 22,8 g (0,26 mol) de (S)-2-pentanol (ee 98,4%) el éster 1-metilbútilico del ácido (S)-metanosulfónico con un rendimiento de 42,1 g (98% de la teoría) y una pureza química de 97% (GC).

4b: Producción de éster dietílico del ácido [(R)-1-metilbutil]malónico

30 Análogamente al Ejemplo 1 b, se obtuvo por utilización de 42,1 g (0,253 mol) de éster 1-metilbútilico del ácido (S)-metanosulfónico el éster dietílico del ácido [(R)-1-metilbutil]malónico con un rendimiento de 56,5 g (97% de la teoría) y una pureza química de 96% (GC).

4c: Producción de ácido [(R)-1-metilbutil]malónico

35 Análogamente al Ejemplo 1 c se obtuvo, por utilización de 56,5 g (0,245 mol) de éster dietílico del ácido [(R)-1-metilbutil]malónico, el ácido [(R)-1-metilbutil]malónico con un rendimiento de 40,5 g (95% de la teoría) (p.f.: 95°C).

4d: Producción de ácido (R)-3-metilhexanoico

40 Análogamente al Ejemplo 1 d se obtuvo, por utilización de 40,5 g (0,232 mol) de ácido [(R)-1-metilbutil]-malónico, ácido (R)-3-metilhexanoico con un rendimiento de 25,5 g (84% de la teoría) con ee 98,4% y > 99% de pureza química (p.eb.: 81°C a 2 mbar).

45 La secuencia de síntesis total 4a a 4d transcurre sin racemización.

Ejemplo 5

Producción de ácido (R)-3-etilheptanoico

50 Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvo, a partir de (S)-3-heptanol (ee > 99%), ácido (R)-3-etilheptanoico con un rendimiento de 66% de la teoría a lo largo de las cuatro etapas con ee > 99% y > 99% de pureza química.

Ejemplo 6

55 *Producción de ácido (S)-5-benciloxi-3-etilpentanoico*

60 Análogamente al Ejemplo 1, se obtuvo, a partir de (R)-1-benciloxipentan-3-ol (ee > 99%), el ácido (S)-5-benciloxi-3-etilpentanoico con un rendimiento de 61% de la teoría a lo largo de las cuatro etapas con ee > 99% y > 99% de pureza química.

Ejemplo 7

Producción de ácido (R)-3-metil-5-fenilpentanoico

65 Análogamente al Ejemplo 1 se obtuvo a partir de (S)-4-fenilbutan-2-ol (ee > 99%), el ácido (R)-3-metil-5-fenilpentanoico con un rendimiento de 66% de la teoría a lo largo de las cuatro etapas con ee > 99% y > 99% de pureza química.

Ejemplo 8

Recristalización y enriquecimiento del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico

- 5 Se disolvieron 24,8 g de ácido [(R)-1-metilpentil]-malónico con ee 95%, producido análogamente al Ejemplo 1 a partir de 2-hexanol con ee 95%, en 120 ml de n-hexano a reflujo. La solución clara se enfrió en el transcurso de 6 h a 18°C. El precipitado formado se separó por filtración, se lavó con 50 ml de n-hexano frío y se secó a vacío. Se obtuvieron 22 g de ácido [(R)-1-metilpentil]malónico con un rendimiento de 89% de la teoría con ee > 99%.

10 Ejemplo 9

*Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico*9a: *Producción del éster 1-metilpentílico del ácido (S)-metanosulfónico*

- 15 La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 a.

9b: *Producción del éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico*

- 20 Se cargaron inicialmente a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas con termómetro interno, embudo de goteo y agitador bajo nitrógeno como gas de protección 14,7 g de hidruro de sodio (al 95%, 0,583 mol) en 290 ml de 1,2-dimetoxietano seco y 50 ml de dimetilformamida seca. A continuación se añadieron gota a gota a 25 hasta 30°C, con desprendimiento de hidrógeno 97,5 g de malonato de dietilo (0,609 mol). Se agitó la mezcla clara durante 30 min a 95°C y se añadieron 93 g de éster 1-metilpentílico del ácido (S)-metanosulfónico (0,516 mol) sin diluir. La mezcla
25 se calentó a 80°C y se agitó durante 5 h. Después de enfriamiento a 25°C, se trató la suspensión con 600 ml de éter y 500 ml de solución saturada de cloruro de amonio. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 250 ml de agua y se secó luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente se obtuvo el éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico con un rendimiento de 119 g (94% de la teoría) y una pureza química de 95% (GC).

- 30 9c: *Producción de ácido [(R)-1-metilpentil]malónico*

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 c.

- 35 9d: *Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico*

Análogamente al Ejemplo 1 d. Se obtuvo el ácido (R)-3-metilheptanoico con un rendimiento de 64% de la teoría después de todas las etapas con ee > 99% y > 91% de pureza química. No se observó racemización en el paso 9b.

40 Ejemplo 10

*Producción de ácido (R)-3-metilhexanoico*10a: *Producción del éster 1-metilbutílico del ácido (S)-metanosulfónico*

- 45 La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 a.

10b: *Producción del éster dietílico del ácido [(R)-1-metilbutil]malónico*

- 50 Se cargaron inicialmente a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas con termómetro interno, embudo de goteo y agitador bajo nitrógeno como gas de protección 41,8 g de etanolato de sodio (al 95%, 0,583 mol) en 250 ml de 1,2-dimetoxietano seco y 30 ml de etanol seco. Se añadieron a continuación añadieron gota a gota a 20 hasta 40°C 97,5 g de malonato de dietilo (0,609 mol), con lo cual se formó una solución clara. Se agitó la mezcla clara durante 30 min a 40°C y se añadieron 85,7 g de éster 1-metilbutílico del ácido (S)-metanosulfónico (0,516 mol). La mezcla
55 se calentó a 80°C y se agitó durante 6 h. Después de enfriamiento a 25°C, la suspensión se trató con 800 ml de cloruro de metileno y 500 ml de solución de cloruro de amonio al 5% en peso. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 200 ml de agua y se secó luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente, se obtuvo éster dietílico del ácido [(R)-1-metilbutil]malónico con un rendimiento de 113 g (95% de la teoría) y una pureza química de 96% (GC).

- 60 10c: *Producción de ácido [(R)-1-metilbutil]malónico*

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 c.

- 65 10d: *Producción de ácido (R)-3-metilhexanoico*

Análogamente al Ejemplo 1 d. Se obtuvo el ácido (R)-3-metilhexanoico con un rendimiento de 62% de la teoría en todas las etapas con ee > 99% y > 99% de pureza química. No se observó racemización en el paso 10 b.

Ejemplo 11

*Producción de ácido (R)-3-metilhexanoico*11a: *Producción del éster 1-metilbutílico del ácido (S)-metanosulfónico*

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 a.

11b: *Producción del éster dietílico del ácido [(R)-1-metilbutil]malónico*

Se cargaron inicialmente a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas con termómetro interno, embudo de goteo y agitador bajo nitrógeno como gas de protección 33,1 g de metóxido de sodio (al 95%, 0,583 mol) en 250 ml de acetato de etilo seco. A continuación se añadieron gota a gota a 20 hasta 30°C 97,5 g de malonato de dietilo (0,609 mol). Se agitó la mezcla clara 30 min a 25°C y se añadieron 85,7 g de éster 1-metilbutílico del ácido (S)-metanosulfónico (0,516 mol). La mezcla se calentó a 79°C y se agitó durante 7 h. Después de enfriamiento a 25°C, la suspensión se trató con 800 ml de cloruro de metileno y 500 ml de solución de cloruro de amonio al 5% en peso. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 150 ml de agua y se secó luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente se obtuvo el éster dietílico del ácido [(R)-1-metilbutil]malónico con un rendimiento de 105 g. El producto contiene dimetil- y etilmetiléster, formados por transesterificación (pureza GC: suma de Me/Me, Me/Et, Et/Et: 96%). El rendimiento corregido es el 96% de la teoría.

11c: *Producción de ácido [(R)-1-metilbutil]malónico*

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 c.

11d: *Producción de ácido (R)-3-metilhexanoico*

Análogamente al Ejemplo 1 d. Se obtuvo el ácido (R)-3-metilhexanoico con un rendimiento de 62% de la teoría después de todas las etapas con ee 98,8% y > 99% de pureza química (la pureza óptica disminuye desde ee > 99% hasta ee 98,8%).

Ejemplo Comparativo 1

*Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico (alquilación de malonato en dimetilformamida)*V1a: *Producción del éster 1-metilpentílico del ácido (S)-metanosulfónico*

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 a ((S)-2-hexanol: ee > 99,9%).

V1b: *Producción de éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico*

Se cargaron inicialmente a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas con termómetro interno, embudo de goteo y agitador bajo nitrógeno como gas de protección 14,7 g de hidruro de sodio (al 95%, 0,583 mol) en 300 ml de dimetilformamida seca. A continuación se añadieron gota a gota a 25 hasta 30°C con desprendimiento de hidrógeno 97,5 g de malonato de dietilo (0,609 mol). Se agitó la mezcla clara durante 30 min a 25°C y se añadieron 93 g de éster 1-metilpentílico del ácido (S)-metanosulfónico (0,516 mol) sin diluir. La mezcla se calentó a 85°C y se agitó durante 5 h. Después de enfriamiento a 25°C se trató la suspensión con 1000 ml de cloruro de metileno y 600 ml de solución de cloruro de amonio al 5% en peso. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 200 ml de agua y se secó luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente, se destiló el éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico (85°C, 0,6 mbar) y se obtuvo un rendimiento de 48 g (38% de la teoría).

V1c: *Producción de ácido [(R)-1-metilpentil]malónico*

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 c.

V1d: *Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico*

Análogamente al Ejemplo 1 d. Se obtuvo ácido (R)-3-metilheptanoico con un rendimiento de 26% de la teoría a lo largo de todas las etapas con ee 96,3% y 97% de pureza química (racemización).

Ejemplo Comparativo 2

*Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico (alquilación de malonato en alcohol)*V2a: *Producción del éster 1-metilpentílico del ácido (S)-metanosulfónico*

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 a ((S)-2-hexanol: ee > 99,9%).

ES 2 299 036 T3

V2b: Producción de éster dimetílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico

Se disolvieron a la temperatura ambiente en un matraz de tres bocas con termómetro interno, embudo de goteo y agitador bajo nitrógeno como gas de protección 28,9 g de metanolato de sodio (al 95%, 0,51 mol) en 150 ml de metanol seco. A continuación se añadieron gota a gota a 30 hasta 35°C 85,3 g de malonato de dietilo (0,533 mol), con lo que se formó inicialmente una suspensión, que se disolvió hacia el final de la adición. Se agitó la mezcla clara durante 60 min a 50°C y se añadieron 80 g de éster 1-metilpentílico del ácido (S)-metanosulfónico (0,444 mol) sin diluir. La mezcla se calentó a 66°C y se agitó durante 6 h. Después de enfriamiento a 25°C, la suspensión se trató con 400 ml de cloruro de metileno y 300 ml de solución de cloruro de amonio al 5% en peso. Después de separación de las fases, la fase orgánica se lavó con 100 ml de agua y se secó luego sobre sulfato de sodio. Después de destilación del disolvente se obtuvo el éster dietílico del ácido [(R)-1-metilpentil]malónico con un rendimiento de 94 g. El producto contiene dimetil- y etilmetiléster, formados por transesterificación, así como éster malónico no transformado. El rendimiento corregido es 84% de la teoría.

V2c: Producción de ácido [(R)-1-metilpentil]malónico

La producción se realiza análogamente al Ejemplo 1 c.

V2d: Producción de ácido (R)-3-metilheptanoico

Análogamente al Ejemplo 1 d. Se obtuvo ácido (R)-3-metilheptanoico con un rendimiento de 56% de la teoría después de todas las etapas con ee 97,3% y 97% de pureza química (racemización).

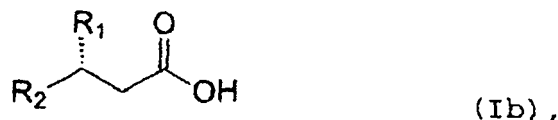
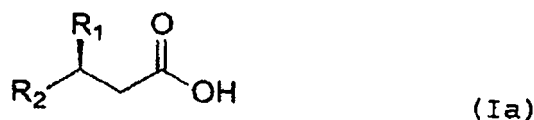
La realización análoga con utilización de etanol e isopropanol como disolvente para la alquilación de malonato en V2b proporciona ácido (R)-3-metilheptanoico con 97,4 y ee 98,0% (racemización).

REIVINDICACIONES

1. Proceso para la producción de ácidos 3-alkilcarboxílicos ópticamente activos que comprende los pasos siguientes:

- A) transformación de un alcohol secundario ópticamente activo en un compuesto activado ópticamente activo por incorporación de un grupo de partida,
- B) transformación del compuesto activado con un derivado de ácido malónico en un compuesto de ácido malónico alquilado ópticamente activo, donde la transformación tiene lugar exclusivamente en presencia de uno o más disolventes seleccionados de la clase de los éteres o de los ésteres de ácidos carboxílicos, pudiendo realizarse opcionalmente una adición de uno o más disolventes polares apróticos o alcoholes como codisolvente, y ascendiendo esta adición como máximo al 30% del volumen total de disolvente añadido, con la reserva de que en el caso del codisolvente añadido no se trata de la triamida del ácido hexametilfosfórico,
- C) opcionalmente, saponificación del compuesto de ácido malónico para dar el ácido correspondiente y
- D) descarboxilación final del ácido correspondiente.

2. Proceso según la reivindicación 1 para la producción de ácidos 3-alkilcarboxílicos ópticamente activos de la fórmula general (Ia) o (Ib),



donde R^1 y R^2 , independientemente uno de otro, representan un resto hidrocarbonado $\text{C}_1\text{-C}_{15}$ lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o que contiene grupos cíclicos, opcionalmente sustituido con Q

y Q se selecciona del grupo que comprende halógeno, amino, amido, ftalimido, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, arilo, aralkilo, alquilo, acilo, sililo, sililo, sililo, arilo y heteroarilo,

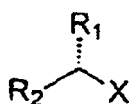
que comprende los pasos siguientes:

- A) reacción de un compuesto de la fórmula general (IIa) o (IIb)



para dar compuestos activados de la fórmula general (IIIa) o (IIIb):





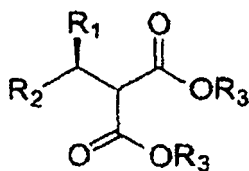
(IIIb),

donde

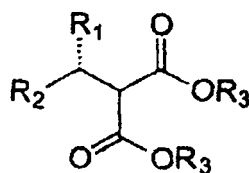
X se selecciona del grupo que comprende halógeno, OSO_2R , OSO_2OR u $OCOR$ y

R representa un resto hidrocarbonado C_1-C_{15} lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o que contiene grupos cíclicos, opcionalmente sustituido con Q, o flúor

B) reacción de los compuestos de la fórmula general (IIIa) o (IIIb) obtenidos según el paso A) con un derivado de ácido malónico con obtención de compuestos de la fórmula general (IVa) o (IVb), donde la reacción se realiza exclusivamente en presencia de uno o más disolventes seleccionados de la clase de los éteres o de los ésteres de ácidos carboxílicos, pudiendo realizarse opcionalmente una adición de uno o más disolventes polares apróticos o alcoholes como codisolvente, siendo esta adición como máximo 30% del volumen de disolvente total añadido, con la reserva de que en el caso del codisolvente añadido no se trata de la triamida del ácido hexametilfosfórico y



(IVa)

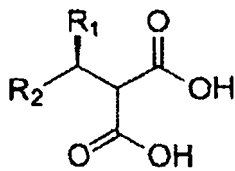


(IVb)

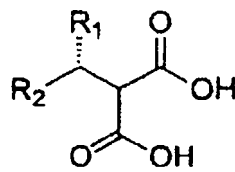
donde

R^3 representa en la fórmula general (IVa) o (IVb) en cada caso, independientemente uno de otro, hidrógeno o un resto hidrocarbonado C_1-C_{15} lineal o ramificado, saturado o insaturado, cíclico o que contiene grupos cíclicos, un resto trialkil C_1-C_{20} - o triaril C_1-C_{20} -sililo [sic],

C) opcionalmente, saponificación de los compuestos de la fórmula general (IVa) o (IVb) obtenidos según el paso B) con obtención de ácidos dicarboxílicos de la fórmula general (Va) o (Vb)



(Va)



(Vb)

D) y descarboxilación final del ácido dicarboxílico de la fórmula general (Va) o (Vb) obtenido según el paso C).

3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque en la reacción según el paso B) en el caso de una adición opcional de uno o más disolventes polares apróticos como codisolventes, éstos se seleccionan de la clase de los disolventes que comprenden nitrilos, amidas de ácido carboxílico, derivados de urea y sulfóxidos.

4. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque, en la reacción según el paso B) en el caso de una adición opcional de uno o más disolventes polares apróticos como codisolventes, éstos se seleccionan del grupo que comprende acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, formamida, N-metilformamida, dimetilformamida, dietilformamida, dimetilacetamida, dietilacetamida, N-metilpirrolidona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona y dimetilsulfóxido.

5. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque en el caso de la reacción según el paso B) en el caso de una adición opcional de alcohol como codisolvente, éste se selecciona del grupo que comprende metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, terc-butanol, pentanol y alcohol amílico.

6. Proceso según una o más de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizado** porque la adición de uno o más disolventes polares apróticos o alcoholes como codisolventes es como máximo 20% del volumen de disolvente total añadido.

7. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la reacción según el paso B) se lleva a cabo exclusivamente en presencia de uno o más disolventes de la clase de los éteres o de los ésteres de ácido carboxílico.

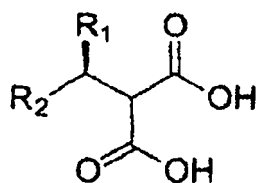
8. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque la reacción según el paso B) se lleva a cabo exclusivamente en presencia de uno o más disolventes de la clase de los éteres.

9. Proceso según una o más de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque los compuestos obtenidos según el paso C) se purifican en un paso adicional antes de la descarboxilación.

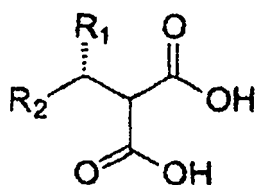
10. Proceso según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque el paso B) se lleva a cabo en presencia de uno o varios disolventes seleccionados del grupo que comprende tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 2,5-dimetiltetrahidrofurano, 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, dietoxietano, dietilenglicol-dimetiléter, dietilenglicol-dietiléter, dietilenglicol-dipropiléter, dietilenglicol-dibutiléter, trietilenglicol-dimetiléter, trietilenglicol-dietiléter y trietilenglicol-dibutiléter.

11. Proceso según una o más de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque el paso B) se lleva a cabo exclusivamente en presencia de uno o varios disolventes seleccionados del grupo que comprende tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, 2,5-dimetiltetrahidrofurano, 2,5-dimetoxitetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, dietoxietano, dietilenglicol-dimetiléter, dietilenglicol-dietiléter, dietilenglicol-dipropiléter, dietilenglicol-dibutiléter, trietilenglicol-dimetiléter, trietilenglicol-dietiléter y trietilenglicol-dibutiléter y los ésteres acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de isopropilo y acetato de butilo.

12. Proceso según una o más de las reivindicaciones 1 a 11 **caracterizado** porque, para el enriquecimiento enantiomérico, los compuestos de la fórmula general (Va) o (Vb) se cristalizan o se recrystalizan en un paso adicional.



(Va)



(Vb)